

Союз Советских
Социалистических
Республик



Комитет по делам
изобретений и открытий
при Совете Министров
СССР

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

285929

Зависимое от авт. свидетельства № —

Заявлено 23.VI.1969 (№ 1340225 23-4)

с присоединением заявки № —

Приоритет —

Опубликовано 10.XI.1970. Бюллетень № 34

Дата опубликования описания 13.I.1971

Кл. 12q, 6 01

МПК С 07с 103/52

УДК 547.964.4.07
(088.8)

Авторы изобретения Т. К. Буримова, А. А. Смирнова, М. М. Зобачева и В. В. Перекалин

Заявитель Ленинградский ордена Трудового Красного Знамени государственный педагогический институт имени А. И. Герцена

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕПТИДОВ γ -АМИНОКИСЛОТ

1

Изобретение относится к способу получения пептидов аминокарбоновых кислот γ -ряда с α - и γ -аминокислотами.

Известен способ получения пептидов γ -аминокарбоновых кислот конденсацией N-защитных аминокислот с эфирами аминокислот при охлаждении до -20°C методом смешанных ангидридов с использованием эфироз хлоругольной кислоты с последующим удалением защитных групп обычными способами. Этот способ отличается многостадийностью и сложной обработкой выделяемых продуктов.

Известно, что β -фенил- γ -аминомасляная кислота (фенилгана) обладает психотропной активностью и относится к мягко действующим транквилизаторам. С целью пролонгирования действия β -фенил- γ -аминомасляной кислоты и улучшения проникновения через гематоэнцефалический барьер, а также синтеза биологически активных соединений предложен способ получения пептидов α - и γ -аминокарбоновых кислот заключающийся в конденсации солянокислот с N-карбензоокс α - и γ -аминокислотами соответственно с последующим одновременным удалением защитных групп (N-карбензоокс и сложноеэфирной) при солянокислом гидролизе.

Первую стадию синтеза осуществляют в среде сухого пиридина в присутствии POCl_3 при

2

-15 — 20°C с последующим разбавлением реакционной смеси 10-кратным количеством воды.

Выход продукта конденсации достигает 90%. В литературе метод смешанных ангидридов с использованием POCl_3 был применен лишь для синтеза пептидов α -аминокислот, причем реакцию проводили в среде тетрагидрофурана в присутствии триэтиламина с последующей длительной обработкой продукта реакции.

Предлагаемый способ синтеза (реакционная среда — сухой пиридин) значительно упрощает выделение пептида.

Одновременное удаление защитных групп на второй стадии также упрощает выделение свободного пептида, общий выход которого в расчете на исходную карбензоокс-аминокислоту составляет 64%.

Пример 1. Метилкарбензооксиглицил- β -фенил- γ -аминобутират.
2,1 г (0,01 моль) карбензооксиглицина и 2,3 г (0,01 моль) гидрохлорида метил- β -фенил- γ -аминобутирата растворяют в 40 мл (0,5 моль) сухого пиридина. Реакционную смесь охлаждают до -15 — 20°C и при перемешивании приливают по каплям 0,92 мл (0,01 моль) хлорсоединения фосфора. Затем при той же температуре перемешивают смесь еще в течение 1 час. Далее смесь выливают на 400 г льда и оставляют на 12 час в ледяной бане. Выпавший

BEST AVAILABLE COPY

осадок отфильтровывают, промывают несколько раз водой. Выход 3,43 г (80%).

Метилкарбобензоксиглицил β-фенил-γ-аминобутират — белые призмы с т. пл. 90—91°C (спирт—эфир).

Найдено, %: С 65,91, 65,89; Н 6,23, 6,20; N 7,46, 7,59.

$C_{21}H_{21}NO_5$.

Вычислено, %: С 65,62; Н 6,25; N 7,29.

Глицил-β-фенил-γ-аминобутират.

Смесь 1,5 г (0,0038 моль) метилкарбобензоксиглицил β-фенил-γ-аминобутирата и 100 мл 37%-ной соляной кислоты нагревают 1 час при 40°C. Затем раствор испаряют в вакууме ($P < 1$ мм) досуха. Добавляют к осадку воду и снова испаряют. Твердый остаток растворяют в минимальном количестве воды, добавляют диэтиламин до pH 7 и испаряют раствор досуха. Остаток кипятят с сухим метанолом (для удаления солянокислого диэтиламина), фильтруют горячий раствор, осадок промывают метанолом и сушат. Выход 0,82 г (86%).

Глицил-β-фенил-γ-аминобутират — белые игольчатые кристаллы с т. пл. 188—189°C (водный этанол).

Найдено, %: С 61,29; 61,19; Н 6,93; 6,72; N 11,78, 11,99.

$C_{12}H_{16}N_2O_3$.

Вычислено, %: С 61,01; Н 6,78; N 11,86.

Пример 2. Метилкарбобензоксиглицил-β-фенил-γ-аминобутирил-β-фенил-γ-аминобутират.

Продукт получают аналогично примеру 1. Выход 77%. Это белые призмы с т. пл. 101—103°C (спирт—эфир).

Найдено, %: С 71,58, 71,60; Н 7,30; 7,15; N 6,34, 6,17.

$C_{29}H_{32}N_2O_5$.

Вычислено, %: С 71,31; Н 7,14; N 6,27.

β-Фенил-γ-аминобутирил-β-фенил-γ-аминобутират получают аналогично.

Выход 52%. Это бесцветные кристаллы с т. пл. 154—155°C (спирт—петролейный эфир).

Найдено, %: С 70,45, 70,70; Н 6,91, 6,90; N 8,54, 8,20.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$.

Вычислено, %: С 7,58; Н 7,06; N 8,23.

Предмет изобретения

1. Способ получения пептидов γ-аминокислот конденсацией N-защищенной аминокислоты с эфиром аминокислоты при охлаждении до -20°C с последующим удалением защитных групп гидролизом, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса, конденсацию ведут в присутствии хлорокиси фосфора, а гидролиз осуществляют минеральной кислотой.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что, гидролиз ведут концентрированной соляной кислотой при температуре 40°C в течение 1 час..

BEST AVAILABLE COPY

Составитель А. Акимова

Редактор О. С. Филиппова

Техред Л. Я. Левина

Корректор Л. Л. Евдонов

Заяв. 37964

Тираж 450

Подписано

ИЗДАТЕЛЬСТВО Комитета по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР
Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 15

Типография, пр. Санзунга, 2

aining sources of carbon and nitrogen, and mineral
at temperatures up to 30°C in an acid medium, is
oved by using strain *Claviceps purpurea* F.I.S.40.
example, an aqueous medium containing (in %)
rose 10, asparagine 1, KH_2PO_4 0.05, MgSO_4 0.03,
0.0007, ZnSO_4 0.0006, yeast extract 0.01 and agar
insulated with 10% by vol. of a *Claviceps*
F.I.S.40 culture. The cultivation was
for 11 days at 24°C; the yield of ergo-
was 950 $\mu\text{g./ml.}$ 5.11.68. as 1282051/31-16
- IT - 22538] MINGETTI, A. SPALLA, C.,
L. Societa Pharmaceutical Italia. (2.3.71)
4/6 1.71. Int. Cl. C 12d, 13/00.

IMPROVING THE IMMUNOLOGICAL PROPERTIES & NON-SPECIFIC DEFENCES OF ANIMALS

ittle improvement is effected by introducing into
of animals, including birds, micro-
toxic action being avoided and assimilability
if the microelements are used as solutions con-
ions, e.g., of Ag, Te, Cu, Zn, Mn or as
or hydrates. In an example, 2 groups con-
5 & 6 60 day old chicks were formed, and an
lasting 16 days carried out. The following amts.
elements were fed per chick per day (mg):
Fe 10.4, Cu 1.3, Zn 1.0, as free ions, colloids,
rates, and KMnO_4 crystals 5.0. After 11 days
checks were made, including weighings, when it
and that in group 1, 1 bird was ill from Coli
is, and 4 in group 2. All the other birds were
satisfactory state at the end of 24 days. 3 of
chicks showed weight increases greater than
of the controls. 13 days later all the birds
given laryngotracheitis virus, and then observed
fortnight. Over 50% became infected. On days
treated bird improved, but 3 in the control group
the last week both grps. were symptomfree. This shows that the
elements increase the immunological properties
specific defence forces of the bird organism.
as 11919303/30-15 PILIPENKO, L.I. (24.12.70)
14.10.70. Cl. 30h, Int. Cl. A 61g, 7/02.

A, D & F FAT-SOLUBLE VITAMINS PREPN.

pp. nutrient, stable, finely-dispersed prepn.
soluble vitamins A,D,E, the filler, emulsifier
liliser used is prepared by drying a filtrate
after pptg. Ca citrate in the prepn. Such a
on of vitamins retains its strength well on
for a year. The filtrate remaining after
Ca citrate is concentrated to 1/5th of its
and then used to emulsify a fat or oil soln. of
A,D & E, either separately or jointly,
ation being for 30 mins, 6 pts. of concentrated
being used per 1 pt. of oil-sol. vitamins.
sion is stable and does not stratify. A high
dispersion is obtained, (particles down to
so that the body can readily assimilate the
It is readily soluble in water, skimmed milk
liquid nutrients and can be added to farmyard
other feeds. It can also be mixed with
free-flowing solid food products (bran, flour,
milk, groats, coil cake, food yeast, etc.)
feed product being used per 1 pt of
product. 18.4.69. as 1323005/30-15 NIKOLAEV,
NOVA, A.F., VALDMAN, A.R. et al. Vitamin Res.
71) Bul. 32/14.10.70. Cl. 30h, Int. Cl. A 61k

ACTIVITY OF STOMATOLOGICAL MATERIALS DETMN.

le determination is carried out by placing the
ical materials to be tested on a biological
comparing the result with a control object,
ing accelerated, simplified, and cheapened,
ility of the results improved, by making the
objects epithelial cells of the NER-2 type,

and fibroblasts of skin-muscle tissue of human embryos.
In an example, trypsinised skin-muscle tissue from
human embryos is cultured in test tube and small flasks
After cell layer formation the nutrient medium is
removed. On the cells are put pieces of the stomato-
logical materials under investigation, e.g., AKR-7,
controls being samples of the same culture tissue,
without materials. The materials are treated with
antibiotics before being placed on the cells. Daily
microscopical examinations are made with the normal
tissue in the control testtubes kept for 3 weeks in the
case of fibroblasts of skin-muscle tissue of human
embryos and 14 days for epithelial cells of the type
NER-2. The culture state of the tissue is used to
assess the toxicity or otherwise of the tested
stomatological materials. Tests take 2-3 weeks instead
of some years, test costs are cut, and the high
sensitivity of the culture makes it possible to obtain better
qualitative results. 30.10.69. as 1373458/31-16
SHVETSKAYA, B.D., NAPADOV, M.A., KHARCHENKO, S.V.
(24.12.70) Bul. 32/14.10.70. Cl. 30h, Int. Cl. C 12k,
9/00; G 01n, 1/28.

285169 LAYERED TRANSPLANT STRENGTHENING GLUE

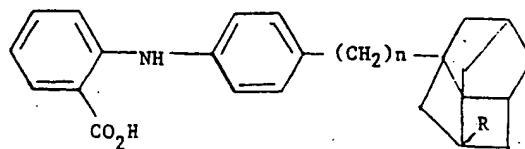
A glue for strengthening a layered transplant is
based on a plasma which, to exclude turbidity and
formation of clots under the transplant, contains
0.1-0.15 pts. by wt. of lyophilised plasma and 0.5 pts.
by wt. of physiological salt solution. In an example,
0.1-0.15 pts. by wt. of lyophilised plasma, 0.5 pts by
wt. of physiological salt solution are triturated
together in a mortar to give a homogeneous mass. After
10-20 min. the glue is used to strengthen the transplant.
1.4.69. as 1316552/31-16 GOLDFELD, N.G. (28.12.70) Bul
33/29.10.70. Cl. 30h, Int. Cl. A 61k, 27/00.

*285929 ALPHA & GAMMA AMINOACID PEPTIDES, PSYCHOTROPIC AGENTS PREPN.

N-carbobenzoxy Δ or γ aminoacids are condensed with
chloride salts of the methyl ester of an Δ or γ amino
acid and a peptode is obtained by mineral acid hydro-
lysis of the product to remove N-carbobenzoxy and ester
groups. The condensation takes place in dry pyridine at
from 15 to -20°C in the presence of POCl_3 . Preferred
product is β -phenyl- γ -aminobutyric acid. Products
are rapid acting psychotropic agents. In an example
0.92 ms POCl_3 was added dropwise to 2.1g carbobenzoxy-
glycine and 2.3g methyl-13-phenyl- γ -aminobutyr-
hydrochloride in 40 ms dry pyridine at -15°C to -20°C
After 1 hr at that temperature the mixture was poured
into ice and, after standing, a residue of β -phenyl- γ -
aminobutyrate was filtered off as white crystals,
mp. 90-91°C, 80% yield. Hydrolysis of this at 40°C with
37% HCl gave an 86% yield of glycyl- β -phenyl- γ -
aminobutyrate, mp 188-9°C. 23.6.69. as 1340225/23-4
T.K. BURIMOVA, A.A. SMIRNOVA, M.M. ZOBACHEVA et al.
Leningrad A.I. Gertsen Pedagogical Inst. (13.1.71) Bul.
34/10.11.70. Cl. 12g Int. Cl. C 07c, 103/52.

287011 PHARMACEUTICAL ADAMANTYL ANTHRANILIC ACIDS

Compounds of the formula:



where R is hydrogen, hydroxyl or carboxy and n is 0 or 1
are prepared by reaction of o-chlorobenzoic acid with
the appropriate p-(adamantyl) aniline derivative.
Reaction may take place in boiling amyl alcohol at 130°C
in the presence of metallic copper. Reaction takes
about 6 hrs. Yields are 15-25%. Compounds are useful as